

替吉奥联合紫杉醇治疗晚期胃癌的疗效分析

姜 敏 曾越灿 吴 荣

摘 要 **目的** 观察分析紫杉醇联合替吉奥治疗晚期胃癌的疗效和安全性。**方法** 选取笔者医院经病理确诊的 61 例进展期胃癌患者,随机分为治疗组及对照组。治疗组 32 例:紫杉醇 $175\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注 3h,第 1 天;替吉奥胶囊每天 $80\text{mg}/\text{m}^2$,分早晚两次,餐后口服,第 1~14 天;对照组 29 例:奥沙利铂 $130\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第 1 天;替吉奥胶囊用法同治疗组。以上两方案均以 3 周为 1 个周期。**结果** 61 例均纳入分析,其中没有完全缓解病例,疾病控制率是 84.4%、79.3%,中位 PFS 分别是 5.6 个月、4.9 个月;中位 OS 分别是 13.1 个月、13.6 个月。两组间差异无统计学意义。全组不良反应较轻,多为 I~II 度,主要为骨髓抑制、消化道反应、乏力等。其中对照组外周神经毒性反应的发生率高于治疗组。**结论** 紫杉醇联合替吉奥 3 周方案治疗晚期胃癌治疗效果良好,不良反应可以耐受。

关键词 紫杉醇 替吉奥 胃癌

中图分类号 R735.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.014

Clinical Efficacy of Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium Capsule Plus Paclitaxel in Treatment of Advanced Gastric Cancer. Jiang Min, Zeng Yuecan, Wu Rong. Department of Medical Oncology, Shengjing Hospital of China Medical University, Liaoning 110022, China

Abstract **Objective** To assess and analyze the efficacy and safety of Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium capsule plus paclitaxel against advanced gastric cancer. **Methods** Totally 61 patients with advanced gastric cancer were randomly divided into two groups: the treatment group (32 cases) and the control group (29 cases). Patients in the treatment group were treated with Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium capsule ($80\text{mg}/\text{m}^2$) orally, for 14 days continuously, and paclitaxel ($175\text{mg}/\text{m}^2$) on the first day. Patients in the control group were applied with oxaliplatin ($130\text{mg}/\text{m}^2$) on the first day, and the same dose of Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium capsule. The two groups both used three weeks as a cycle. **Results** All 61 patients were included for analysis. No complete response was observed. The overall disease control rate was 84.4%, 79.3%, respectively. The median progression free survival time was respectively 5.6 months and 4.9 months. The median survival time was respectively 13.1 months and 13.6 months. There's no significant difference between the two groups. The adverse effects were mostly tolerable, big part of which grade 1/2, mainly included hematological adverse effects, digestive system adverse effect, fatigue and so on. The incidence of neurotoxic effect of control group was higher than treatment group. **Conclusion** Tri-weekly paclitaxel combined Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium Capsule is safe and effective in patients with advanced gastric cancer, which is worthy further study.

Key words Paclitaxel; Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium capsule; Gastric cancer

作为我国最常见的消化系统恶性肿瘤之一,虽然近些年来随着胃镜的普及和消化道溃疡的系统治疗,胃癌的发生率呈下降趋势,但是仍旧严重威胁人类健康^[1]。胃癌发病隐蔽,早期没有典型的临床症状,大部分患者确诊时疾病进展至晚期,失去了手术根治病变的可能,就现在而言,化疗成为了进展期胃癌治疗的核心办法,而针对进展期胃癌的化疗方案,暂时没有统一的标准可以遵循。考虑到进展期胃癌患者进食较少,营养状态较差,时常伴有不同程度的

贫血,对化疗的反应性、耐受性更低,因此,如何在保证治疗效果的前提下,选择不良反应轻、耐受性好、能够尽可能维持甚至提高患者生活质量的化疗方案成为肿瘤内科医师对于进展期胃癌治疗的研究热点。

替吉奥是复方氟尿嘧啶口服制剂,生物利用度高,具有较好的抗肿瘤活性,不良反应小^[2]。口服氟尿嘧啶制剂不需要进行中心静脉穿刺置管、每周换药,方便患者服用,缩短住院时间,且口服氟尿嘧啶的抗肿瘤作用与静脉持续泵入的给药方式相比无明显差别。紫杉醇是一种作用于微管的药物,促使微管蛋白由双聚体型转变为多聚体型,从而使微管结构稳定且失去原有的功能,阻止纺锤体形成,抑制细胞有丝分裂,达到抗肿瘤的目的^[3]。本研究回顾性分析笔

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81201803)

作者单位:110022 沈阳,中国医科大学附属盛京医院肿瘤科

通讯作者:吴荣,电子信箱:wur@sj-hospital.org

者医院 2010 年 10 月 ~ 2013 年 10 月就诊的进展期胃癌患者,与替吉奥 + 奥沙利铂治疗方案比较,评价替吉奥 + 紫杉醇 (paclitaxel, TAX) 3 周方案治疗进展期胃癌的疗效并探讨方案的安全性。

材料与方 法

1. 一般资料:选取 2010 年 10 月 ~ 2013 年 10 月笔者医院符合标准的 61 例进展期胃癌患者,随机分为治疗组及对照组。治疗组患者使用替吉奥 + TAX 3 周化疗方案,共 32 例,包括男性 18 例,女性 14 例;患者年龄 28 ~ 74 岁,中位年龄 61 岁;4 例 (12.5%) ECOG 评分 2 分;病理为高分化腺癌的有 4 例,中低分化腺癌有 22 例,印戒细胞癌为 6 例;11 例 (34.3%) 有 2 个或 2 个以上部位转移,转移部位多见于肝脏;所有患者中 12 例 (37.5%) 接受过手术,13 例 (40.6%) 接受辅助化疗。对照组患者使用替吉奥 + 奥沙利铂化疗方案,共 29 例,其中男性 16 例,女性 13 例;患者年龄 29 ~ 72 岁,中位年龄 58 岁;2 例 (6.9%) ECOG 评分 2 分;病理为高分化腺癌的有 5 例,中低分化腺癌有 16 例,印戒细胞癌为 8 例;12 例 (41.4%) 有 2 个或 2 个以上部位转移,转移部位多见于肝脏;所有患者中 12 例 (41.4%) 接受过手术,14 例 (48.3%) 接受辅助化疗 (表 1)。

表 1 患者的一般资料 ($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组 (n = 32)		对照组 (n = 29)	
	n	百分比 (%)	n	百分比 (%)
性别				
男性	18	56.0	16	55.0
女性	14	44.0	13	45.0
ECOG 评分				
0 ~ 1 分	28	87.5	27	93.1
2 分	4	12.5	2	6.9
年龄 (岁)				
中位年龄	61		58	
平均年龄	59		60	
跨度	28 ~ 74		26 ~ 73	
病理				
高分化	4		5	
中低分化	22		16	
印戒	6		8	
转移部位				
肝	17	53.1	18	62.1
腹腔淋巴结	15	46.9	14	48.3
腹膜	5	15.6	3	10.3
其他	7	21.9	5	17.2
既往治疗				
无	14	43.8	12	41.4
单纯手术	5	15.6	3	10.3
单纯化疗	6	18.7	5	17.2
手术 + 化疗	7	21.9	9	31.1

2. 入选条件:所有入组患者都经过细胞学或病理学明确诊断胃癌;临床及影像学检查明确是晚期 (局部晚期或者复发

转移),具有可以测量的病灶;预测生存期 ≥ 12 周,要求 ECOG PS 评分 ≤ 2 分,年龄 18 ~ 75 岁;所有再次治疗的患者距离末次化疗结束的时间需要间隔 4 周以上,同时化疗无效;既往应用过替吉奥化疗后出现复发转移的患者距离末次化疗的时间需要间隔 6 个月以上;受试者签署知情同意书,自愿参与本研究,依从性好,愿意配合治疗及随访。全组入选患者化疗前无明显异常结果的血常规、生化、心电图等检查,为了记录病灶基线水平,行胸部 CT 平扫、腹部 CT 增强扫描检查。所有患者接受 2 ~ 8 个周期的化疗。凡是合并有严重内科系统疾病、其他恶性肿瘤、既往对紫杉醇或替吉奥或其类似药物有过敏史者排除,不得入组。

3. ECOG PS 评分标准:0 分:活动能力完全正常,与起病前相比没有明显差别;1 分:具备自由行走、从事包括一般家务在内的轻体力活动能力,但较重的体力活动不能够从事;2 分:能够自由行走,生活自理,但工作能力已经丧失,日间超过一半的时间能够下床活动;3 分:生活仅能部分自理,日间超过一半时间在卧床或轮椅;4 分:卧床不起,生活不能自理;5 分:死亡。

4. 治疗方法:治疗组:紫杉醇 (扬子江药业) 175mg/m², 静脉滴注 3h,第 1 天;替吉奥胶囊 (维康达,山东新时代药业) 每天 80mg/m²,分早晚两次,餐后口服,第 1 ~ 14 天;对照组:奥沙利铂 (艾恒,江苏恒瑞) 130mg/m², 静脉滴注,第 1 天;替吉奥胶囊用法同治疗组。以上两方案均以 21 天为 1 个周期。如果患者在口服替吉奥的时候发生呕吐或者漏服的情况,都不需要补充服用。按周期连续给药直至以下情况之一出现:疾病进展、出现药物相关毒性而患者无法耐受的,或患者拒绝完成治疗要求退出的。治疗组患者使用紫杉醇时按说明书严格执行相关预处理方案,告知对照组患者应用奥沙利铂前注意保暖、避免进食冷硬食物。化疗期间给予相关检查化验和相应对症支持治疗,要求至少完成 2 个周期以后可以同时进行近期疗效和安全性的评价,否则仅能够评价不良反应。

5. 疗效及安全性评价:(1) 近期疗效评价:每进行 2 个化疗周期后都按照实体肿瘤疗效评价标准 (RECIST 1.1) 判断评定两组患者的近期疗效,可分为:完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD)、疾病进展 (progressive disease, PD)。以 CR 与 PR 累加计算有效率 (response rate, RR),以 CR、PR、SD 累加来计算疾病控制率 (disease control rate, DCR)。(2) 远期疗效:药物联合治疗结束后每 1 ~ 2 个月随访 1 次,总结分析疾病无进展时间 (progression - free - survival, PFS) 及总生存时间 (overall survival, OS)。PFS 是指从接受药物治疗开始至首次记录到患者疾病进展 (影像学证据或临床症状支持进展) 或患者死亡的时间,OS 指从接受药物治疗开始至患者死亡或失访的时间。(3) 不良反应:每周期均评价不良反应。依据《美国国家癌症研究所—通用毒性标准》(NCI - CTC) 3.0 版的分级标准,将不良反应分为 0 ~ IV 度。

6. 统计学方法:所收集的数据采用 SPSS 17.0 软件包进行

统计学处理。分类变量用计数和百分数来表示,采用Kaplan - Meier 生存曲线对 PFS 和 OS 进行评价。

7. 随访:随访的方式为电话随访,随访的时间是从接受治疗开始计算,到末次随访时间或死亡、失访的时间,本研究的末次随访时间是 2014 年 6 月 30 日。

结 果

1. 近期疗效:入组的 61 例患者均可以评价疗效。两组均无 CR 患者,治疗组:PR 14 例(43.8%),SD 13 例(40.6%),PD 5 例(15.6%),有效率为 43.8%,疾病控制率为 84.4%;其中一线治疗患者共 19 例(59.4%),PR 10 例(52.6%),SD 7 例(36.9%),PD 2 例(10.5%),有效率为 52.6%,疾病控制率为 89.5%。二线治疗患者共 13 例(40.6%),PR4 例(30.8%),SD6 例(46.2%),PD 3 例(23.0%),有效率为 30.8%,疾病控制率为 76.9%。对照组:PR 12 例(41.4%),SD 11 例(37.9%),PD 6 例(20.7%),有效率为 41.4%,疾病控制率为 79.3%;其中一线治疗患者共 15 例(51.7%),PR 7 例(46.7%),SD 6 例(40.0%),PD 2 例(13.3%),有效率为 46.7%,疾病控制率为 86.7%。二线治疗患者共 14 例(48.3%),PR 5 例(35.7%),SD 5 例(35.7%),PD 4 例(28.6%),有效率为 35.7%,疾病控制率为 71.4%。两组比较差异无统计学意义($P=0.607$,表 2)。

表 2 患者近期疗效评价(%)

疗效	治疗组(n=32)			对照组(n=29)		
	一线治疗	二线治疗	总体	一线治疗	二线治疗	总体
CR	0	0	0	0	0	0
PR	52.6	30.8	43.8	46.7	35.7	41.4
SD	36.9	46.2	40.6	40	35.7	37.9
PD	10.5	23.0	15.6	13.3	28.6	20.7
RR	52.6	30.8	43.8	46.7	35.7	41.4
DCR	89.5	76.9	84.4	86.7	71.4	79.3

2. 远期疗效:61 例患者平均接受 5(2~8)个周期的方案。截止至随访结束,中位随访时间是 13 个月,共 49 例(80.3%)患者病变进展,33 例(54.1%)患者死亡,治疗组与对照组的中位 PFS 分别是 5.6 个月(95%CI:4.7~7.3 个月)、4.9 个月(95%CI:2.4~7.6 个月, $P=0.335$);中位 OS 分别是 13.1 个月(95%CI:8.5~17.5 个月)、13.6 个月(95%CI:6.9~19.1 个月, $P=0.532$,图 1~图 2)。

3. 不良反应:患者不良反应较轻,主要为骨髓抑制、消化道反应、乏力等。不良反应多为 I~II 度,入

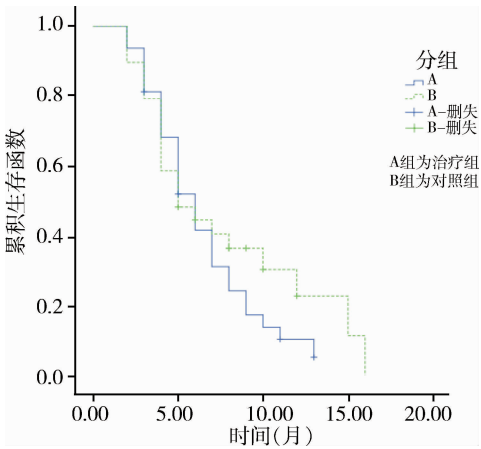


图 1 患者 PFS Kaplan - Meier 生存曲线

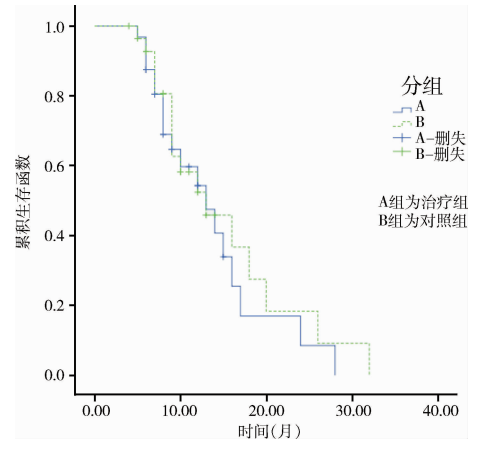


图 2 患者 OS Kaplan - Meier 生存曲线

组患者无病例因为不良反应无法耐受而终止治疗,总体看来可以耐受,其中对照组 III~IV 度外周神经毒性不良反应的发生率高于治疗组($P=0.020$,表 3)。

表 3 患者化疗不良反应分级[n(%)]

不良反应	治疗组(n=32)		对照组(n=29)	
	I~II 度	III~IV 度	I~II 度	III~IV 度
白细胞计数减少	15(46.9)	4(12.5)	16(55.2)	3(10.3)
粒细胞计数减少	17(53.1)	3(9.4)	14(48.3)	4(13.8)
贫血	18(56.3)	2(6.3)	20(69.0)	4(13.8)
血小板计数减少	13(40.6)	3(9.4)	11(37.9)	3(10.3)
恶心	10(31.3)	2(6.3)	8(27.6)	3(10.3)
呕吐	9(28.1)	3(9.4)	7(24.1)	2(6.9)
厌食	19(59.4)	1(3.1)	20(69.0)	2(6.9)
口腔黏膜炎	6(18.8)	1(3.1)	4(13.8)	0(0)
腹泻	8(25.0)	2(6.3)	5(17.2)	1(3.4)
乏力	14(43.8)	2(6.3)	16(55.2)	0(0)
神经毒性	5(15.6)	0(0)	7(24.1)	5(17.2)
手足综合征	5(15.6)	1(3.1)	5(17.2)	0(0)

讨 论

在我国所有消化系统恶性肿瘤中,胃癌的发生率和病死率均居前列,而且就发病年龄来看呈年轻化趋势^[4]。胃癌早期起病时多没有典型的临床表现,很难引起患者及家属重视,易延误治疗,并且大多数胃癌病理的分化程度为低分化,且是腺癌,容易出现转移和复发,导致患者确诊时大多已经是晚期,不可能手术根治病变。这就使得对于晚期胃癌的治疗,化疗是主要的手段。然而晚期胃癌患者由于身体营养状态不佳的缘故,对化疗的耐受性差,不能接受较大强度的多药联合方案化疗。就目前来说,如何选择安全、有效的药物,来延长晚期胃癌患者的生存期,有效控制患者的病情进展并保证其生存质量是晚期胃癌治疗努力的方向。

替吉奥是日本最先研制的口服抗肿瘤药物,该药由替加氟(FT)、吉美嘧啶(CDHP)和奥替拉西钾(OXO)以1:0.4:1的摩尔(mol)比组成。FT是氟尿嘧啶(5-FU)的前体,在肝脏经过细胞色素P450系统的作用最终生成5-FU,化疗指数为5-FU的2倍,毒性与5-FU相比还大大减轻^[5]。CDHP通过抑制5-FU分解代谢的关键酶的活性,延长并减缓5-FU的分解代谢,增加5-FU在血浆和肿瘤组织中的浓度,且半衰期可长达12h,进一步增强5-FU的抗肿瘤作用。OXO对5-FU的代谢酶有选择性拮抗作用,能阻断5-FU磷酸化,降低5-FU磷酸化导致的胃肠道毒性,且对5-FU的抗肿瘤作用没有明显的影响^[6]。

与传统药物5-FU相比,替吉奥不仅延长5-FU的作用时间,还降低消化系统不良反应,更加安全有效。另一方面替吉奥胶囊是口服制剂,给药方便,患者易于接受,同时能够减少住院天数,降低住院费用。替吉奥近些年来在亚洲的研究比较多,而且主要应用于胃癌的治疗,取得了较好的效果。早期的Ⅱ期临床试验提示替吉奥单药治疗进展期胃癌的近期有效率为26%~46%,Koizum等^[7]的近期研究表明替吉奥单药治疗晚期胃癌的RR为21.2%,中位OS为15.7个月。我国的临床研究也得出了相类似的结论^[8]。紫杉醇是天然植物类抗微管药物,作用点在细胞微管和微蛋白系统,在促进微管装配的同时,抑制微管解聚,导致微管聚合达到稳定结构而失去正常功能,纺锤体失去作用,从而抑制肿瘤细胞。临床研究表明,紫杉醇单药治疗晚期胃癌的有效率可达11%~24%。可见,紫杉醇在晚期胃癌的治疗中有很

好的应用前景。

替吉奥和紫杉醇二者单药治疗胃癌都取得了较可观的成效,二者联合是否会进一步提升疗效。有Meta分析显示化疗能够延长晚期胃癌患者的生存时间,其中联合化疗较单药的效果要更加显著^[9]。国内外临床研究中比较了多西他赛+顺铂+5-FU方案和顺铂+5-FU方案一线治疗晚期胃癌,结果显示三药联合的PFS和OS明显延长。但3种药物联合应用在提高疗效同时,也增加了Ⅲ/Ⅳ度粒细胞减少等不良反应的发生,降低了患者的耐受性^[10,11]。而反观两药联合,疗效无明显变化,不良反应大大降低,可能是临床比较好的治疗方案。Shigeyas等^[12-14]的临床试验选择多西他赛与替吉奥两药联合方案治疗晚期胃癌取得了很好的效果。也有研究显示以上两药联合在老年进展期胃癌患者的临床治疗中效果显著,且化疗耐受性较好,安全性高^[15,16]。同时既往有研究发现,紫杉醇和多西他赛相比,疗效相类似,但耐受性更好,这也是本研究选择紫杉醇与替吉奥联合用药,而非多西他赛的原因^[17]。

紫杉醇与替吉奥抗肿瘤机制不同,且无交叉耐药,动物试验已经证实二者具有协同抵抗肿瘤细胞的作用。近期开展的两项关于紫杉醇联合替吉奥一线治疗进展期胃癌的临床研究证明该方案的治疗有效率分别为50.0%和46.3%,中位PFS分别为5个月和6个月,Ⅲ~Ⅳ度不良反应发生率,整体耐受性好^[18,19]。紫杉醇联合替吉奥在治疗胃癌伴恶性胸腔积液方面也取得了显著的效果^[20,21]。可以认为这两种药物联合方案在保证疗效的前提下,具有更高的耐受性和安全性。

本研究采用紫杉醇3周方案,与紫杉醇周疗方案相比,剂量强度基本相同,与既往研究具有可比性。3周方案静脉用药时间更短,患者心理负担较小,更易于接受。奥沙利铂在消化道肿瘤的治疗中形成了比较成熟的方案,本研究通过与奥沙利铂+替吉奥方案对比,评价紫杉醇+替吉奥的疗效及安全性。治疗组与对照组的两组均无CR患者,疾病控制率分别为84.4%、79.3%, $P>0.05$;中位PFS分别是5.6个月(95%CI:4.7~7.3个月)、4.9个月(95%CI:2.4~7.6个月);中位OS分别是13.1个月(95%CI:8.5~17.5个月)、13.6个月(95%CI:6.9~19.1个月), $P>0.05$ 。两组间差异均无统计学意义。虽然本研究病例数较少,但是紫杉醇+替吉奥方案显示出了很好的疗效,而且骨髓抑制和胃肠道反应等主要不良反应

主要为Ⅰ/Ⅱ度,且外周神经毒性不良反应小。

综上所述,紫杉醇联合替吉奥方案疗效确切,与奥沙利铂+替吉奥方案比较,神经毒性不良反应小,不良反应整体可耐受,安全性高,值得临床进一步研究应用。但是本研究样本量较小,缺乏对患者5年生生存率的数据及分析,其远期疗效及安全性仍然需要大样本、多中心的临床研究来进一步证实。

参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1): 10-29
- 2 Koizumi W, Narahara H, Hara T, *et al.* S1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial [J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(3): 215-221
- 3 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 803-808
- 4 张思维, 陈万青, 郑荣寿, 等. 2003~2007年中国癌症死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2012, 21(3): 171-178
- 5 Blum M, SuZuki A, Ajani JA, *et al.* A comprehensive review of S-1 in the treatment of advanced gastric adenocarcinoma [J]. *Future Oncol*, 2011, 7(6): 715-726
- 6 Liu B, Ying J, Luo C, *et al.* S-1 combined with oxaliplatin as first line chemotherapy for Chinese advanced gastric cancer patients [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(114): 649-653
- 7 Koizumi W, Akiya T, Sato A, *et al.* Phase II study of S-1 as first-line treatment for elderly patients over 75 years of age with advanced gastric cancer: the Tokyo Cooperative Oncology Group study [J]. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2010, 65(6): 1093-1099
- 8 张星霖, 贾伟丽. 替吉奥胶囊治疗老年晚期胃癌的临床观察 [J]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19(6): 1189-1190
- 9 Wagner AD, Grothe W, Haerting J, *et al.* Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2903-2909
- 10 Luo H, Yu Z, Gao H, *et al.* Efficacy and tolerability of docetaxel and cisplatin plus S-1 for advanced gastric cancer [J]. *J BUON*, 2013, 18(1): 154-161
- 11 李建瓚, 李斌, 蒋海荣, 等. 紫杉醇脂质体联合顺铂及5-氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的临床观察 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(3): 229-231
- 12 Shigeyasu K, Kagawa S, Uno F, *et al.* Multicenter phase II study of

- S-1 and docetaxel combination chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer patients with peritoneal dissemination [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(4): 937-943
- 13 Kunisaki C, Takahashi M, Ono HA, *et al.* Biweekly Docetaxel and S-1 combination chemotherapy as first-line treatment for elderly patients with advanced gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(2): 697-704
 - 14 Fushida S, Kinoshita J, Kaji M, *et al.* Phase I/II study of intraperitoneal docetaxel plus S-1 for the gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(5): 1265-1272
 - 15 Minagawa R, Hasegawa H, Hamatsu T. A case of elderly gastric cancer patient with multiple liver metastases effectively treated by hepatic arterial infusion chemotherapy [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2010, 37(12): 2484-2486
 - 16 Sasaki H, Idani F, Asami S. A long-term survival case of bilateral ovarian metastases of progressive gastric cancer treated by chemotherapy [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2010, 37(12): 2478-2480
 - 17 Park SH, Lee WK, Chung M, *et al.* Paclitaxel versus docetaxel for advanced gastric cancer: a randomized phase II trial in combination with infusional 5-fluorouracil [J]. *Anticancer Drugs*, 2006, 17(2): 225-229
 - 18 Deng T, Xu N, Xiong JP, *et al.* Safety analysis of weekly paclitaxel plus S-1 versus paclitaxel plus 5-fluorouracil/calcium folinate as first-line therapy in advanced gastric cancer: a multicenter open random phase II trial [J]. *J Chemother*, 2013, 25(1): 56-59
 - 19 Wang X, Wang ML, Zhou LY, *et al.* Randomized phase II study comparing paclitaxel with S-1 vs. S-1 as first-line treatment in patients with advanced gastric cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2013, 15(10): 836-842
 - 20 Shigeyasu K, Kagawa S, Uno F, *et al.* Multicenter phase II study of S-1 and docetaxel combination chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer patients with peritoneal dissemination [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(4): 937-943
 - 21 Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, *et al.* Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(1): 67-70

(收稿日期: 2014-09-14)

(修回日期: 2014-11-05)

《医学研究杂志》启用远程稿件处理系统的启事

《医学研究杂志》已经启用远程稿件处理系统, 请各位作者登陆《医学研究杂志》网站: <http://www.yxyjzz.cn>, 注册登陆投稿系统, 填写作者相关信息后进行投稿。咨询电话: 010-52328679 (单政编辑)。

《医学研究杂志》编辑部